

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA**

FISIOLOGIA APPLICATA E FISIOPATOLOGIA

Ciclo XXI

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza: MED09

**TITOLO TESI**

**PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QT NEI PAZIENTI  
CON CIRROSI IN CORSO DI EMORRAGIA DIGESTIVA:  
IPOTESI PATOGENETICHE E SIGNIFICATO PROGNOSTICO**

**Presentata da:        ANDREA ZAMBRUNI**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof. Carlo Franzini**

**Prof. Mauro Bernardi**

**Esame finale anno 2009**

# INDICE

Introduzione .....	pag. 2
Pazienti e metodi .....	pag. 3
Risultati .....	pag. 5
Discussione .....	pag. 9
Bibliografia .....	pag. 12
Tabella 1 .....	pag. 17
Tabella 2 .....	pag. 18
Tabella 3 .....	pag. 19
Tabella 4 .....	pag. 20
Figura 1 .....	pag. 21
Figura 2 .....	pag. 22
Figura 3 .....	pag. 23

## **Introduzione**

L'intervallo QT rappresenta la ripolarizzazione ventricolare ed il suo prolungamento predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari maligne potenzialmente fatali, come la torsione di punta. (1). Tale anomalia elettrofisiologica può essere dovuta ad anomalie cardiache congenite o acquisite (2).

La cirrosi epatica è una delle cause acquisite di prolungamento dell'intervallo QT, essendo quest'ultimo parte della cardiomiopatia cirrotica (3). La prevalenza del QT lungo nella cirrosi è indipendente dall'eziologia e correla con la severità della patologia (4). Sebbene fino all'80% dei pazienti con cirrosi epatica avanzata possa presentare un prolungamento dell'intervallo QT (5), le tachiaritmie ventricolari e la morte improvvisa non sono eventi frequenti nella storia naturale di questa patologia. Day e collaboratori hanno riportato una elevata incidenza di morti improvvise in un gruppo di pazienti con epatopatia alcolica e prolungamento dell'intervallo QT (6). Tuttavia, un quarto dei pazienti arruolati in quello studio aveva un'epatopatia non cirrotica e più del 70% assumeva alcolici al momento dell'arruolamento. Per tali motivi non si può escludere che la cardiopatia alcolica di per sé anziché la cardiomiopatia cirrotica abbia potuto rendere conto degli eventi descritti in quel lavoro. Ciononostante è opinione comune tra gli specialisti del settore che la presenza di una prolungata ripolarizzazione ventricolare possa condizionare la prognosi in corso di complicazioni della cirrosi epatica quali l'emorragia digestiva, le infezioni gravi e la chirurgia maggiore compreso il trapianto ortotopico di fegato (3). Infatti la letteratura riporta alcuni casi di aritmie ventricolari severe e talvolta fatali in pazienti con cirrosi epatica trattati con vasopressina in corso di emorragia digestiva (7,8), amiodarone (9) o durante plasmaferesi (10). Fino ad ora, tuttavia, l'incidenza di tali eventi aritmici nelle suddette circostanze non è ancora stata valutata. La fisiopatologia dell'anomalia elettrofisiologica cardiaca nella cirrosi epatica resta ancora per lo più oscura. Tuttavia l'attivazione del sistema simpato-adrenergico,

che è frequente nella cirrosi (11), è con ogni probabilità uno dei fattori coinvolti, dal momento che è stata descritta una relazione diretta tra i livelli plasmatici di norepinefrina e la durata dell'intervallo QT (4,12). Inoltre, la somministrazione di farmaci beta-bloccanti sia in acuto che in cronico riduce la durata dell'intervallo QT nei pazienti con valori basali prolungati (12,13). E' quindi logico ipotizzare che condizioni cliniche capaci di indurre una rapida attivazione del sistema simpato-adrenergico possano condizionare un prolungamento della ripolarizzazione ventricolare e quindi favorire l'insorgenza di tachiaritmie. Questa teoria è supportata dall'osservazione che nelle sindromi del QT lungo congenito le aritmie ventricolari sono precipitate dall'aumento del tono del sistema nervoso simpatico (14,15). Inoltre in corso di emorragia digestiva altri fattori possono contribuire al prolungamento della ripolarizzazione ventricolare, quali l'ischemia miocardica, l'aumento delle endotossine circolanti (16), le infezioni batteriche (17) con il conseguente rilascio di citochine come il tumor necrosis factor- $\alpha$  e le interleuchine (18,19). Questi fattori sono potenzialmente implicati nella fisiopatologia del prolungamento dell'intervallo QT nella cirrosi (3) e possono indurre aritmie ventricolari (20-23).

In questo studio abbiamo testato l'ipotesi che l'intervallo QT vada incontro ad un prolungamento in corso di emorragia digestiva nei pazienti con cirrosi epatica, ed abbiamo valutato se tale anomalia elettrofisiologica cardiaca ne influenza la prognosi a breve termine.

### **Pazienti e metodi**

Dal mese di gennaio 2006 al giugno 2008 sono stati consecutivamente arruolati pazienti con cirrosi epatica (casi) e pazienti non cirrotici (controlli) che giungevano in Ospedale per emorragia digestiva (ematemesi e/o melena). Le strutture di arruolamento erano il Pronto Soccorso/Medicina d'Urgenza ed il reparto di Semeiotica Medica. La

diagnosi di cirrosi era posta sulla base di dati istologici, clinici, laboratoristici e strumentali, come la dilatazione del tronco portale e la splenomegalia all'ecografia o la presenza di varici esofagee all'endoscopia. I criteri di esclusione erano la presenza di diabete mellito, patologie ischemiche, valvolari o strutturali cardiache. Anche la presenza di difetti di conduzione cardiaca o di pace-maker, rendendo impossibile una misurazione affidabile dell'intervallo QT, erano considerati criteri di esclusione. Infine, solo i pazienti per i quali era disponibile una pregressa documentazione clinica comprensiva di elettrocardiogramma a 12 derivazioni erano arruolati allo studio. Questi dati erano considerati come baseline (T0). Tutti i pazienti venivano poi valutati al momento del ricovero per emorragia digestiva (T1) e dopo la stabilizzazione clinica a sanguinamento risolto (T2). La valutazione era comprensiva di elettrocardiogramma a 12 derivazioni, valutazione clinica obiettiva ed esami ematici. La severità della patologia di base era valutata mediante la classe di Child-Pugh (24) ed il MELD (Model for End-stage Liver Disease) (25). La pressione arteriosa era misurata come pressione media (MAP), calcolata come diastolica più un terzo della pressione differenziale.

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico locale ed è conforme ai criteri di Helsinki. Un consenso informato scritto era richiesto ad ogni paziente al momento dell'arruolamento.

#### *Elettrocardiogramma e misurazione dell'intervallo QT*

Per misurare l'intervallo QT è stato registrato un elettrocardiogramma a 12 derivazioni. Come riportato in altri lavori (4-5,13,26), gli intervalli QT di tre battiti consecutivi venivano misurati manualmente mediante un compasso in ciascuna derivazione laddove la fine dell'onda T potesse essere chiaramente identificata, e successivamente veniva calcolata una media degli intervalli QT così misurati in ciascuna derivazione. La fine dell'onda T è definita come il punto di ritorno alla linea

isoelettrica oppure come il nadir della curva tra l'onda T e l'onda U quando questa è presente. Il QT medio più lungo veniva poi memorizzato per ogni paziente (QTmax). Le misurazioni venivano fatte da un unico ricercatore ignaro del gruppo di appartenenza dei pazienti. L'intervallo QTmax così ottenuto veniva poi corretto per la frequenza cardiaca mediante la formula specifica per la cirrosi, elaborata dal nostro gruppo ( $QTc=QT/RR^{1/3.02}$ ) (26), nei pazienti cirrotici, mentre la formula di Fridericia veniva utilizzata nei controlli ( $QTc=QT/RR^{1/3}$ ) (27). Il limite superiore della norma è di 452 msec.

### *Metodi statistici*

La distribuzione dei dati è stata analizzata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. I risultati sono espressi come  $media \pm ES$  per i dati parametrici, e come  $mediana(range)$  per i dati non parametrici. Il *general linear model* (GLM) è stato utilizzato per valutare le modificazioni nel tempo dei parametri allo studio nei due gruppi di pazienti. La regressione di Cox univariata e multivariata e la curva di Kaplan Meier sono state utilizzate per identificare i fattori predittivi di mortalità intraospedaliera. Un valore di  $p < 0.05$  a due code era considerato significativo. L'analisi statistica è stata condotta mediante il programma SPSS (versione 10 per Windows) su un personal computer.

## **Risultati**

### *Caratteristiche dei pazienti*

Su 154 pazienti cirrotici valutati per lo studio, 43 non avevano un precedente elettrocardiogramma, 27 avevano patologie cardiovascolari o anomalie di conduzione cardiaca, e 14 erano diabetici. Quindi in definitiva settanta pazienti con cirrosi epatica

presentatisi in ospedale per emorragia digestiva sono stati arruolati (cause di emorragia: varici esofagee in 47 casi, gastropatia ipertensiva in 17 casi, varici gastriche in 6). L'eziologia della cirrosi era l'epatite virale in 30 casi (HCV in 17, HBV 13), l'abuso etilico in 13, sia l'epatite virale che l'abuso etilico in 14 casi, la cirrosi biliare primitiva in 3, la steatoepatite non alcolica in 1 caso, e criptogenetica in 9 casi. Di 43 controlli valutati per lo studio, 8 non avevano un precedente elettrocardiogramma, 6 avevano patologie cardiovascolari o difetti di conduzione cardiaca, 4 erano diabetici. In definitiva, 25 pazienti non cirrotici con emorragia digestiva (cause di emorragia: ulcera gastrica in 10 casi, lesioni coliche in 9 casi, ignota in 6 casi) sono stati arruolati allo studio.

Le principali caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti cirrotici e dei controlli sono riportate nella tabella 1.

Il trattamento dell'emorragia digestiva nei pazienti cirrotici è consistito nell'utilizzo di vasocostrittori (glipressina in 15 casi, octreotide in 2 casi), trattamento endoscopico (legatura di varici in 9 casi, scleroterapia in 6), trattamento endoscopico + vasocostrittori (35 casi) e legatura laparotomica di varici + vasocostrittori (3 casi). I controlli non cirrotici sono stati trattati mediante vasocostrittori (octreotide in 4 casi, glipressina in 10), trattamento endoscopico (4 casi), e trattamento endoscopico + vasocostrittori (1).

La durata media dell'ospedalizzazione è stata di 8 giorni (da un minimo di 2 ad un massimo di 17). Ventuno pazienti cirrotici sono deceduti mentre tutti i controlli sono sopravvissuti. Le cause di morte sono state il sanguinamento inarrestabile in 7 casi, l'insufficienza multiorgano in 5 casi, la sepsi severa in 5 casi, polmonite da aspirazione in 2 casi e l'edema polmonare acuto in 2. Otto pazienti sono deceduti il giorno stesso dell'arruolamento, 9 entro il quinto giorno, tre dal quinto al decimo giorno ed uno il venticinquesimo giorno dopo l'emorragia.

### *General linear model (GLM) per misure ripetute*

L'intervallo QT variava significativamente nei tre tempi allo studio solamente nei pazienti cirrotici (figura 1, parte B; tabella 2). Invece la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa media (MAP) e l'emoglobina variavano significativamente sia nei pazienti cirrotici che nei controlli. La funzionalità epatica, valutata mediante lo score di MELD, è rimasta stabile (tabella 2).

### *Correlazioni*

Come atteso, l'intervallo QTc correlava significativamente con la classe di Child-Pugh e lo score di MELD ( $p = 0.003$  e  $0.013$ , rispettivamente); inoltre il QTc correlava anche con la MAP al T1 ( $p = 0.028$ ). Invece non era presente alcuna correlazione tra il delta QT T0-T1 ed il delta Child, delta MELD e delta MAP. Il delta QT era invece direttamente correlato alla riduzione dei livelli sierici di emoglobina ( $p=0.026$ ). Al T1 la MAP correlava con il MELD Score ( $p<0.01$ ) e con l'INR ( $p=0.05$ ), ma non con i livelli sierici dell'emoglobina. Il delta MAP invece correlava significativamente con il delta emoglobina ( $p=0.043$ ), mentre non correlava con il delta Child-Pugh né con il delta MELD.

### *Predittori di mortalità*

Al T1 i pazienti deceduti avevano un intervallo QT più prolungato rispetto ai sopravvissuti ( $476.1 \pm 7.8$  msec vs.  $445.7 \pm 4.7$  msec;  $p=0.002$ ) (fig 1, parte A).



I fattori predittivi di mortalità intraospedaliera significativi all'analisi univariata per le variabili continue erano: MELD ( $p < 0.001$ ), QTc ( $p = 0.002$ ), frequenza cardiaca ( $p = 0.026$ ), MAP ( $p = 0.02$ ) e conta piastrinica ( $p = 0.046$ ).

Per tutti questi parametri è stata poi derivata una variabile categorica dividendo i pazienti in due gruppi mediante l'identificazione di un "best cut-off" con una curva ROC (MELD: 20, QTc : 460 msec, frequenza cardiaca: 88 bpm, MAP: 71 mmHg, piastrine: 80000/mmc). All'univariata queste variabili categoriche si confermavano predittori di mortalità. Tuttavia, solo il MELD ed il QTc si sono confermati come predittori di mortalità all'analisi multivariata (tabella 3). Questi risultati non variavano se come valore cut-off veniva considerato il valore mediano (MELD: 19 [8-40], QTc : 453 [355-535] msec, frequenza cardiaca: 90 [49-155] bpm, MAP: 72 [47-97] mmHg, e piastrine: 78000 [10000-389000] /mmc): il MELD score ed il QTc si confermavano unici predittori di mortalità all'analisi multivariata.

#### *Sopravvivenza (Kaplan-Meier)*

La presenza di un valore di MELD  $< 20$  e di un QTc  $< 460$  era fortemente associata alla probabilità di sopravvivere: infatti, tutti i pazienti che presentavano entrambe queste caratteristiche al momento del sanguinamento (26 pazienti) sopravvivevano. All'opposto, la presenza di un MELD  $> 20$  o di un QTc  $> 460$  (26 pazienti) era associata ad una prognosi infausta ( $p = 0.001$ ); la presenza di entrambi i fattori prognostici negativi infine era strettamente correlata alla mortalità intraospedaliera ( $p < 0.0001$ ). In particolare, la sopravvivenza ad un mese era del 100% (26/26 pazienti) nei pazienti con MELD  $< 20$  e QTc  $< 460$  msec, del 47 % (17/26) se un parametro solo era alterato, e del 33 % se il MELD era  $> 20$  unitamente ad un QTc  $> 460$  (6/18 pazienti) (Fig 2-3).

### *Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo*

Dopo aver identificato due nuove variabili denominate “MELD o QT” e “MELD e QT”, rispettivamente se uno oppure entrambi i parametri erano superiori al best cut-off, abbiamo valutato la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV) e negativo (NPV) del MELD, del QTc e delle nuove variabili “MELD o QT” e “MELD e QT”. Come evidenziato nella tabella 4, il “MELD o QT” ha il valore di sensibilità (100%) e valore predittivo negativo maggiore (100%) mentre il “MELD e QT” presenta il maggiore valore di specificità (87.7 %) e valore predittivo positivo (66.6 %).

### **Discussione**

I principali risultati di questo studio sono i seguenti: 1) l'intervallo QT correla significativamente con la classe di Child-Pugh e con lo score di MELD nei pazienti con cirrosi 2) l'intervallo QT si prolunga in corso di emorragia digestiva nei pazienti con cirrosi mentre resta invariato nei pazienti non cirrotici; 3) la durata dell'intervallo QT in corso di emorragia digestiva rappresenta, con il MELD, un fattore prognostico negativo predittore di mortalità intraospedaliera.

Il primo punto costituisce una conferma di quanto è già ben noto dalla letteratura (4).

Il secondo è una conferma delle ipotesi patogenetiche delineate nell'introduzione. Tuttavia nuovi studi mirati a testare le ipotesi elencate sono necessari; in particolare, il dosaggio delle catecolamine plasmatiche, del brain natriuretic peptide (BNP) e della troponina come indici biumorali di danno miocardico (28), dell'endotossina batterica e delle citochine plasmatiche in questi pazienti potrebbero fornire indicazioni fisiopatogenetiche più approfondite.

Attualmente mancano modelli universalmente accettati in grado di predire la mortalità nei pazienti con cirrosi epatica durante emorragia digestiva acuta. La maggior

parte degli studi disponibili identificano il MELD come principale predittore di mortalità (29-31). Secondariamente, altri fattori sono stati identificati come co-fattori prognostici negativi: unità di emazie concentrate infuse (31), presenza di HCC (30), valore dell'ematocrito, gradiente pressorio venoso epatico (HVPG), presenza di trombosi portale, classe di Child-Pugh, eziologia alcolica e presenza di sanguinamento attivo rilevato all'endoscopia (32-35).

Fino ad ora, nessun lavoro ha preso in considerazione la cardiopatia cirrotica quale fattore predittivo di mortalità durante emorragia digestiva. In realtà, tale complicanza della cirrosi di recente identificazione (36) è stata indicata quale fattore prognostico negativo in corso di altri eventi "stressanti", quali il posizionamento di shunt intraepatico porto-sistemico (TIPS) ed il trapianto ortotopico di fegato (37). Tra gli aspetti di tale patologia, si annovera il prolungamento dell'intervallo QT, noto fattore precipitante l'insorgenza di aritmie ventricolari maligne (15). Sebbene in alcuni casi di emorragia digestiva in pazienti cirrotici siano state documentate torsioni di punta (TdP) (7-10), fino ad ora la numerosità percentuale degli eventi aritmici come causa di decesso in questi pazienti non è stata indagata. Per tale motivo non è possibile escludere un ruolo potenzialmente rilevante di tale anomalia elettrofisiologica nella storia naturale della malattia.

I risultati di questo studio confermano quanto già proposto dagli esperti cardiologi nelle linee guida gestionali per i pazienti afferenti alle Unità di Emergenza-Urgenza, che annoverano i pazienti cirrotici con emorragia digestiva tra coloro che necessitano di monitoraggio elettrocardiografico continuo (38). Purtroppo nella pratica clinica quotidiana tale gestione è riservata ai soli casi emodinamicamente più compromessi.

Ai fini di individuare il ruolo delle aritmie ventricolari nel condizionare la sopravvivenza di questi pazienti sono necessari ulteriori studi clinici che prevedano la

monitorizzazione elettrocardiografica continua nel corso dell'evento emorragico, mediante ECG dinamico Holter oppure mediante telemetria in ambiente intensivo.

In conclusione, questo studio dimostra come l'emorragia digestiva nel paziente cirrotico condizioni un prolungamento della ripolarizzazione ventricolare, attraverso meccanismi attualmente non definiti. Inoltre, tale alterazione rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera e pertanto i pazienti cirrotici con emorragia digestiva che presentano un QTc > 460 o/e un MELD > 20 dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio elettrocardiografico continuo in una unità di terapia intensiva.

**Bibliografia**

1. Kass RS, Moss AJ, Long QT. syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112: 810–815.
2. Clancy CE, Kass RS. Inherited and acquired vulnerability to ventricular arrhythmias: cardiac Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> channels. *Physiol Rev* 2005; 85: 33-47.
3. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44: 994-1002
4. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity and etiology of the disease, and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
5. Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol* 2003; 38: 461-467.
6. Day PC, James FWO, Butler JT, Campbell RWF. Q–T prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423–1428.
7. Stein LB, Dabezies MA, Silverman M, Brozena SC. Fatal torsade de pointes occurring in a patient receiving intravenous vasopressin and nitroglycerin. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 171–174.
8. Faigel DO, Metz DC, Kochman ML. Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: association with neuroleptics, vasopressin and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 822–824.
9. Di Micoli A, Zambruni A, Bracci E, Benazzi B, Zappoli P, Berzigotti A, Zoli M, Bernardi M, Trevisani F. Torsade de pointes during amiodarone infusion in cirrhotic woman with the prolonged QT interval. *Dig Liver Dis* 2008; in press.

10. Nakasone H, Sugama R, Sakugawa H, Matayoshi R, Miyagi T, Maeshiro T, Yamashiro T, Higa F, Hokama A, Kinjo F, Saito A, Toda T. Alcoholic liver cirrhosis complicated with torsade de pointes during plasma exchange and hemodiafiltration. *J Gastroenterol* 2001; 36: 564–568.
11. Bernardi M, Trevisani F, De Palma R, Ligabue A, Capani F, Baraldini M, Gasbarrini G. Chronobiological evaluation of sympathoadrenergic function in cirrhosis. Relationship with arterial pressure and heart rate. *Gastroenterology* 1987; 93: 1178–1186.
12. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Moller S. Acute non-selective  $\beta$ -adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q–T interval in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 234–239.
13. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, Savelli F, Berzigotti A, Bracci E, Caraceni P, Domenicali M, Felling P, Zoli M, Bernardi M. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: 415-421.
14. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, Sung RJ. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1995;122:701–714.
15. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006; 259: 39-47.
16. Fukui H, Matsumoto M, Bode C, Bode JC, Tsujita S, Tsujii T. Endotoxaemia in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: detection by the chromogenic assay with plasma Tween 80 pretreatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 577-581.
17. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-142.

18. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M; International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718-725.
19. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño R, Moreu R, Pascual S, Bellot P, Pérez-Mateo M, Such J. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008; 47: 978-985.
20. Sakai T, Ogawa S, Miyazaki T, Hosokawa M, Sakurai K, Yoshino H, Nakamura Y. Electrophysiological effects of acute ischaemia on electrically stable myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 169-176.
21. Tice BM, Rodríguez B, Eason J, Trayanova N. Mechanistic investigation into the arrhythmogenic role of transmural heterogeneities in regional ischaemia phase 1A. *Europace* 2007; 9 (Suppl 6): vi46-58.
22. Lolov R, Velkov Z. Disorders of ventricular contractility and electrogenesis in the early stage of endotoxin shocked rabbits. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1994; 20: 95-102.
23. Xiao H, Chen Z, Liao Y, Cheng X, Liu K, Wang Y, Wang M, Guo H. Positive correlation of tumor necrosis factor-alpha early expression in myocardium and ventricular arrhythmias in rats with acute myocardial infarction. *Arch Med Res* 2008; 39: 285-291.
24. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
25. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45:797-805.

26. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 Jan;18(1):77-82.
27. Fridericia LS: Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 1920; 53:469-486.
28. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52:1511-7
29. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002; 35:1282-4
30. Amitrano L, Guardascione MA, Bennato R, Manguso F, Balzano A. MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term mortality among cirrhotics bleeding from esophageal varices. *J Hepatol.* 2005; 42: 820-5
31. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008; 57:814-20.
32. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003; 38:599-612
33. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.* 2004; 40:652-9



34. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut*. 2001; 49:682-5.
35. El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:3566-73
36. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008; 28:59-69.
37. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000; 6:S44-52
38. Chen EH, Hollander JE. When do patients need admission to a telemetry bed? *J Emerg Med* 2007; 33:53-60

**Tabella 1:** caratteristiche cliniche e di laboratorio dei pazienti cirrotici e controlli (T1)

	CIRROTICI	CONTROLLI	P
Età (anni)	60.7 ± 13.0	75.5 ± 3.0	0.0001
Sesso (maschile/femminile)	47 / 23	14 / 11	N.S.
Albumina sierica (3.5-5.0 g/dL)	2.9 ± 0.1	3.3 ± 0.2	0.05
Bilirubina (0.20-1.10 mg/dL)	3.0 (0.5-44.3)	0.7 (0.3-2.1)	0.0001
Tempo protrombina (1.00-1.15)	1.6 (1.1-6.0)	1.2 (0.9-2.8)	0.0001
ALT (0-40 U/L)	28 (3-849)	15 (2-74)	0.0001
Creatinina (0.50-1.20 mg/dL)	1.1 (0.6-6.8)	1.2 (0.5-8.1)	N.S.
Na (135-146 mEq/L)	136.3 ± 0.6	140.4 ± 1.0	0.001
K (3.5-5.3 mEq/L)	4.6 ± 0.1	4.3 ± 0.1	N.S.
Ca (8.0-11.5 mg/dl)	8.5 ± 0.1	8.9 ± 0.1	0.01
Emoglobina (13.0-16.5 g/dL)	8.3 (3.0-11.6)	9.4 (6.2-13.2)	0.01
piastrine (150-400 × 10 <sup>3</sup> /uL)	97.3 ± 8.2	216.0 ± 22.4	0.0001
ascite (presenza/assenza)	52/18	–	
Classe di Child-Pugh (A/B/C)	8/22/40	–	
MELD score	19.9 ± 1.0	–	
Pressione media (mmHg)	73.1 ± 1.5	80.3 ± 2.3	0.01
Frequenza cardiaca (bpm)	92.2 ± 2.5	88.1 ± 4.0	N.S.

I valori sono espressi come media±ES oppure come mediana (range) secondo la loro distribuzione. Per la classe di Child-Pugh e l'ascite è riportato il numero dei casi. ALT: alanina-amino-transferasi.

**Tabella 2:** general linear model (GLM) per misure ripetute

		T0	T1	T2	P
CIRROTICI	MAP	88.8 ± 1.1	73.1 ± 1.5 <sup>*</sup>	83.5 ± 1.7 <sup>†§§</sup>	<0.0001
	HR	78.2 ± 1.7	92.2 ± 2.5 <sup>*</sup>	80.6 ± 3.0 <sup>†</sup>	<0.0001
	Hb	11.8 (8.3-15.3)	8.3 (3.0-11.6) <sup>*</sup>	10.2 (8.3-14.0) † §	<0.0001
	QTc	415.5 ± 4.3	454.8 ± 4.4 <sup>*</sup>	421.8 ± 5.7 <sup>†</sup>	<0.0001
	MELD	16.1 ± 0.8	20.2 ± 1.0	16.0 ± 1.1	0.459
CONTROLLI	MAP	94.3 ± 2.3	80.3 ± 2.3 <sup>*</sup>	89.7 ± 2.6 <sup>†</sup>	<0.0001
	HR	71.4 ± 2.3	88.1 ± 4.0 <sup>**</sup>	76.0 ± 4.1 <sup>††</sup>	<0.0001
	Hb	12.1 (9.2-15.5)	9.5 (16.2-13.2) *	10.6 (9.2-13.4) †§§	<0.0001
	QTc	411.0 ± 6.4	417.2 ± 6.3	422.2 ± 7.6	0.348

P: GLM within subjects effects

GLM within subjects contrasts: \* : p< 0.0001 T0 vs. T1; \*\* : p< 0.01 T0 vs. T1; † : p<0.0001 T1 vs. T2; †† : p<0.05 T1 vs. T2; § : p<0.0001 T0 vs. T2; §§ : p<0.05 T0 vs. T2

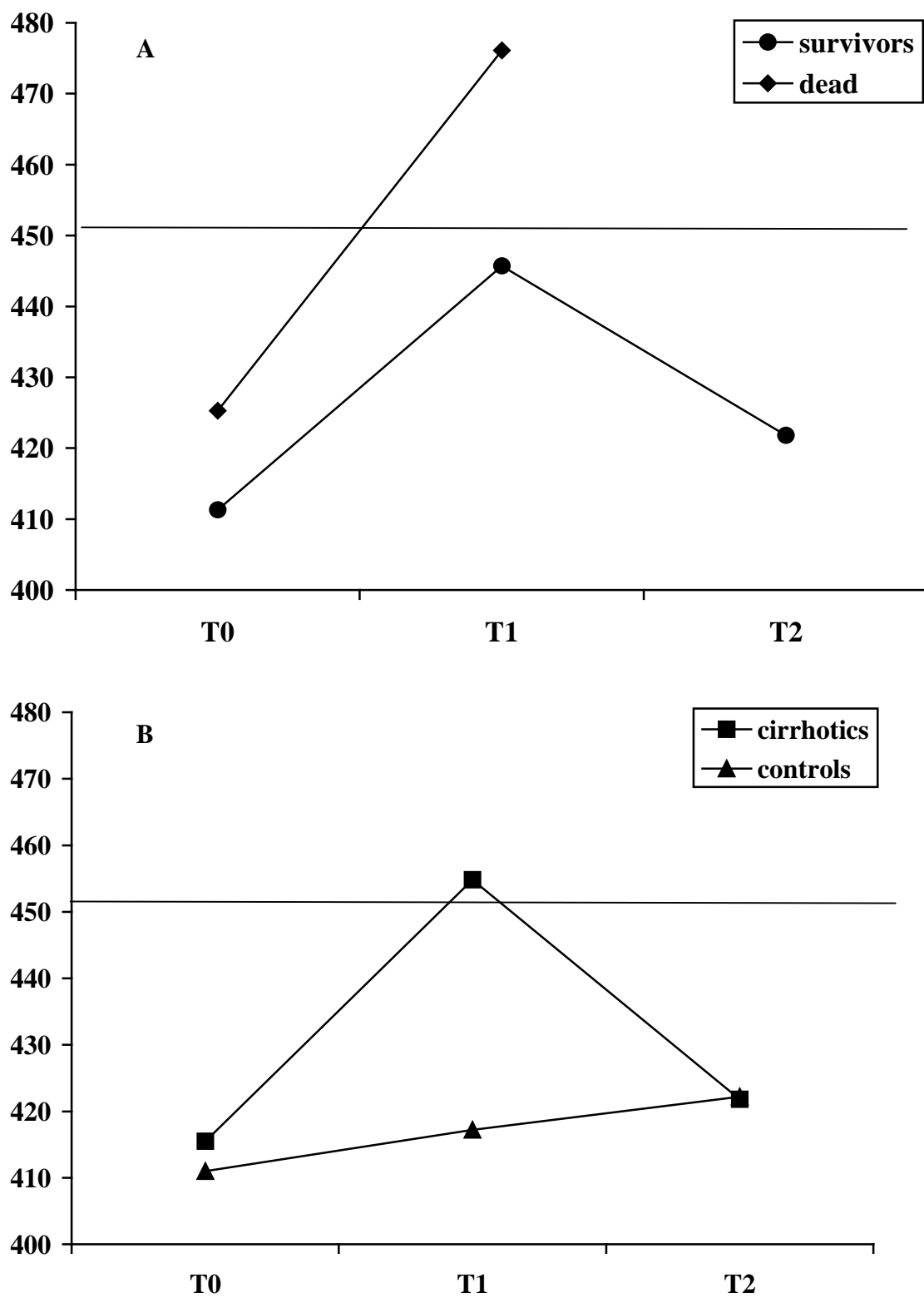
**Tabella 3:** fattori predittivi di mortalità intraospedaliera all'analisi multivariata nei pazienti con cirrosi epatica

	ES	Odd Ratio (95% Confidence Interval)	<i>P</i>
MELD $\geq$ 20	0.748	14.83 (3.11-58.02)	0.001
QTc $\geq$ 460 msec	0.487	2.95 (1.14-7.67)	0.026

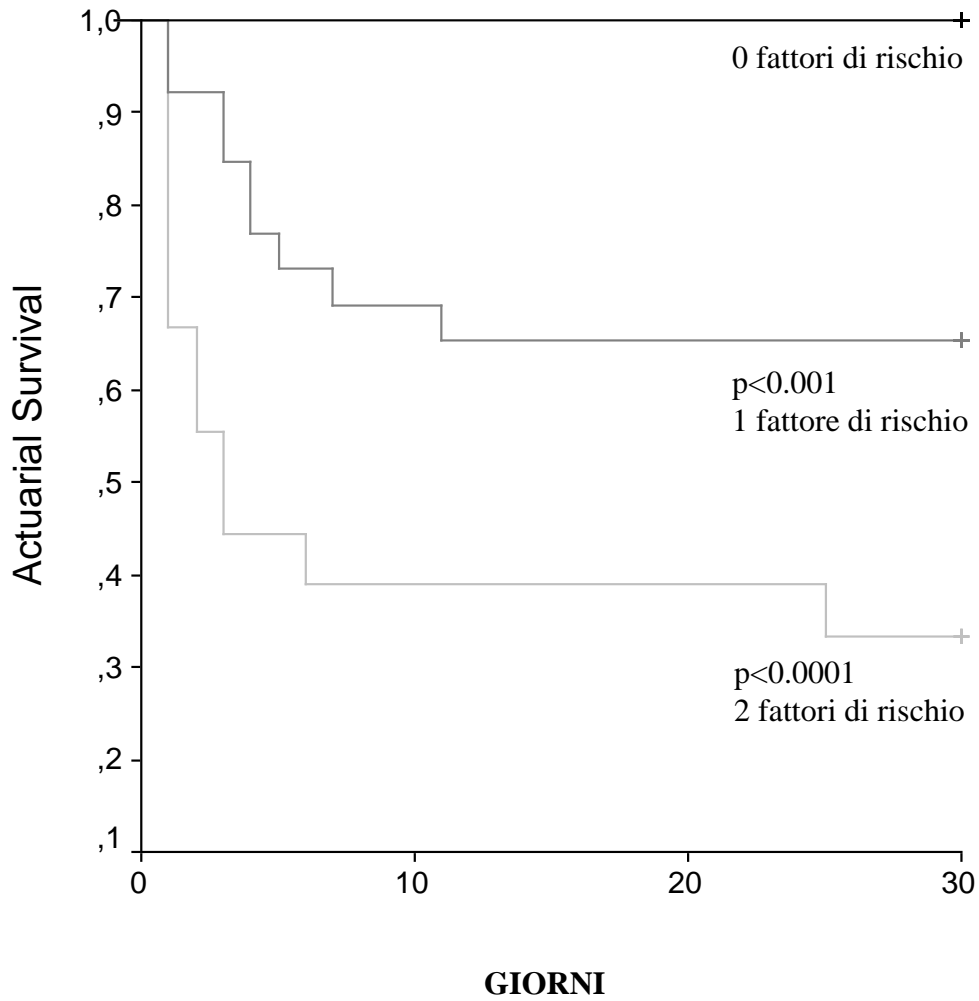
**Tabella 4:** sensibilità, specificità e valore predittivo positivo e negativo per QTc, MELD e “MeldQTc”

	sensibilità	specificità	PPV	NPV
MELD $\geq$ 20	19/21	35/49	19/33	35/37
	90.4%	71.4%	57.5%	94.5%
QTc $\geq$ 460 msec	15/21	31/49	15/33	31/37
	71.4%	63.2%	45.4%	83.7%
MELD o QTc	21/21	26/49	21/44	26/26
	100%	53%	47.7%	100%
MELD e QTc	12/21	43/49	12/18	43/52
	57.1%	87.7%	66.6%	82.7%

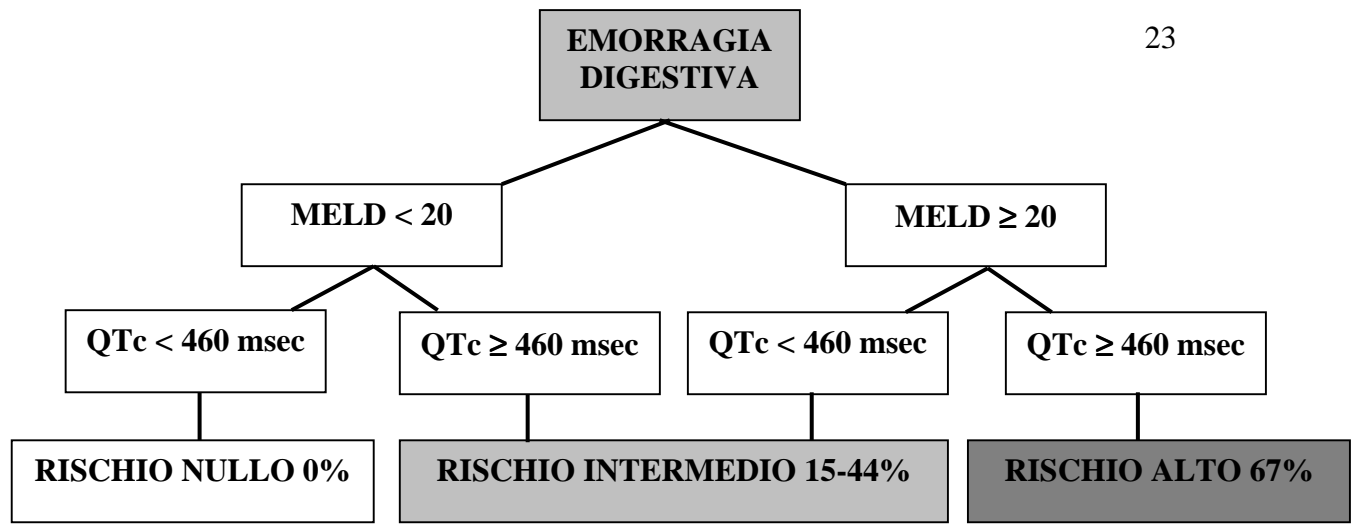
Nella tabella sono riportati per ogni variabile il numero di casi e la relativa percentuale



**Figura 1:** andamento dell'intervallo QT; parte A: pazienti cirrotici che sopravvivono e pazienti cirrotici che muoiono; parte B: pazienti cirrotici e controlli non cirrotici



**Figura 2:** sopravvivenza dei pazienti cirrotici (giorni) con nessun fattore di rischio, un solo fattore di rischio e con due fattori di rischio al momento del sanguinamento



**Figura 3:** classi di rischio di mortalità intraospedaliera nei pazienti con cirrosi epatica in corso di emorragia digestiva in base ai valori di MELD e QTc